

UNIVERSITE DE GENEVE
Département des spécialités médicales
Laboratoire expérimental d'ophtalmologie —
Clinique d'ophtalmologie
Institut de physiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. BABEL

Docteur M. TSACOPOULOS
Professeur F. BAUMANN

**MODIFICATIONS METABOLIQUES RETINIENNES APRES
MICROEMBOLISATION ARTERIOLAIRE EXPERIMENTALE
CHEZ LE PORC MINIATURE**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Michel BARDY

de

FRIBOURG

Thèse No 3607

1977

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département des spécialités médicales
Laboratoire expérimental d'ophtalmologie —
Clinique d'ophtalmologie
Institut de physiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. BABEL
Docteur M. TSACOPOULOS
Professeur F. BAUMANN

MODIFICATIONS METABOLIQUES RETINIENNES APRES MICROEMBOLISATION ARTERIOLAIRE EXPERIMENTALE CHEZ LE PORC MINIATURE

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Michel BARDY

de

FRIBOURG

Thèse No 3607

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur Jean Babel et de Monsieur le docteur M. Tsacopoulos, chargé de recherches, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 juillet 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3607



Nous remercions Monsieur le professeur F. Baumann et Monsieur le docteur M. Tsacopoulos pour nous avoir confié cette étude et pour la rigueur scientifique avec laquelle ils ont pris la peine de la juger.

Nous exprimons notre gratitude à Monsieur le professeur J. Babel pour l'intérêt qu'il a montré au cours de l'élaboration de ce travail.

Nous remercions également les docteurs J.-P. Giacobino et P. Leuenberger pour leurs précieux conseils.

Nous sommes très reconnaissants à Mademoiselle Anne Firmenich pour son indispensable collaboration.

Nous adressons aussi nos remerciements à Mesdames U. Englert, N. Gilodi et M. Veronesi, à Mesdemoiselles C. Piller et L. Roulin ainsi qu'à Messieurs S. Levy, R. Hauptlin et D. Pollet pour le concours technique qu'ils ont bien voulu nous apporter.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0038

Certains mécanismes physio-pathologiques provoquant chez l'homme les lésions organiques des structures oculaires et, principalement, celles qui sont directement mises en cause lors d'une baisse brutale de l'acuité visuelle (la rétine et le système vasculaire de l'oeil) ont été reproduites en laboratoire. Afin d'y parvenir, de multiples procédés expérimentaux ont été développés à partir d'animaux possédant des structures oculaires, du point de vue anatomo-physiologique, voisines de celles de l'oeil humain.

Une des causes de la perte irréversible, totale ou partielle, de l'acuité visuelle est l'obstruction artérielle de la rétine. A ce sujet, il a fallu développer des modèles expérimentaux permettant de provoquer brutalement l'interruption du flux sanguin artériel dans l'oeil de l'animal. Les chercheurs ont alors tenté de voir quelles étaient les conséquences physio-pathologiques de l'occlusion vasculaire artérielle de l'oeil dans un territoire rétinien déterminé.

En clinique, il s'agit le plus souvent de thromboses artériolaires et d'embolie artérielle : embolie de l'artère centrale de la rétine secondaire à la thrombose murale endocardique après infarctus du myocarde chez l'homme (Lorenz, 1965). Il existe une autre sorte d'embolisation possible chez l'homme, appelée embolisation septique, à partir de foyers d'endocardite.

La première technique utilisée expérimentalement pour provoquer l'occlusion vasculaire artérielle rétinienne totale consistait à ligaturer l'artère centrale de la rétine, simu-

lant ainsi une thrombose ou une embolie de celle-ci (Lorenz, 1965). Des méthodes simulant la migration d'emboles ont été utilisées pour provoquer l'embolie d'une artériole rétinienne. En 1964, Gay et coll. ont provoqué l'occlusion vasculaire chorio-rétinienne à l'aide de sphères de latex injectées dans l'artère infra-orbitaire du chien.

Ashton et Henkind (1965) ont injecté des billes de verre dans l'artère carotidienne du chat et du porc. Tsacopoulos et coll. (1974) ont embolisé les artérioles de la rétine du porc miniature à l'aide de micro-sphères de verre injectées dans l'artère linguale. D'autres chercheurs ont provoqué une embolisation du système artériolaire de la rétine utilisant par exemple des emboles de graisse, de fibrine ou d'air (Ring et David, 1969).

A l'aide de ces différentes techniques d'embolisation expérimentales de la vascularisation rétinienne, la recherche s'est orientée non seulement vers l'étude physio-pathologique de la circulation rétinienne, mais aussi sur l'aspect histologique des lésions rétiniennes causées par l'occlusion vasculaire (Gy et coll., 1964; Shakib, M. et Ashton, N., 1966; Goldor et Gay, 1967).

Plus récemment, Tsacopoulos et coll. (1975, 1976) ont orienté leurs recherches vers l'étude des modifications métaboliques survenant au niveau d'un foyer ischémique provoqué expérimentalement chez le porc miniature. Basé sur les données expérimentales qu'ils ont obtenues, nous avons développé l'hypothèse de travail suivante : qu'immédiatement après une obs-

truction artériolaire apparaît, dans les artérioles embolisées, un flux plasmatique rétrograde transportant le glucose mais pas l'O₂ en quantité suffisante. L'hypoxie qui en résulte provoque l'activation de la glycolyse anaérobie. Il y aurait alors une formation accrue d'acide lactique provoquant une acidose tissulaire à l'intérieur du foyer ischémique.

Par des expériences, utilisant le modèle expérimental du porc miniature (Tsacopoulos et coll. 1977) et des micro-électrodes sensibles au pH, développés par Tsacopoulos et Levy (1976) nous avons tenté de répondre à la question suivante : à la suite d'une micro-embolisation expérimentale, survient-il, à l'intérieur d'un foyer ischémique, une modification du pH (reflétant des changements métaboliques) et quelle est la cinétique de cette modification ?

Les résultats expérimentaux que nous présentons dans les chapitres suivants tendent à répondre à cette question. Nous abordons et analysons également d'autres phénomènes que nous avons observés et qui étayent cette hypothèse.

METHODE

1. Préparation de l'animal

a) Préparation générale

Nous avons utilisé l'oeil du porc miniature possédant comme l'oeil humain une rétine holovasculaire. Les artérioles se terminent par un réseau de capillaires pénétrant dans les couches rétiniennes jusqu'au niveau de la plexiforme externe, le reste de la rétine étant avasculaire (Fig. 1).

Avant d'intervenir chirurgicalement pour placer un tube endotrachéal, la narcose est induite par une injection intramusculaire (région nuquale de l'animal) d'un mélange de Stresnil (Azaperone) et d'atropine (1 ml à 0,5 mg/ml). L'effet de cette prémédication nous permet de faire une injection intraveineuse d'Hypnodil (métomidati hydrochloride 1 ml + 10 ml de solution aqueuse) nous permettant de trachéotomiser l'animal. Le tube endotrachéal, fixé à une valve (AMBU) est relié à un respirateur (Anesthesia Ventilator 300 D/M Monaghan, Littleton, Colorado USA) assurant le volume et le mélange de gaz propres à maintenir des valeurs physiologiques de PO_2 et PCO_2 artérielles (PaO_2 et $PaCO_2$). Le volume respiratoire comprenant une fraction d' O_2 et de N_2O propre à anesthésier l'animal peut être ajusté suivant la capacité respiratoire de chaque animal dont le poids se situe entre 8 et 11 kg. Cette phase opératoire est suivie de la mise en place des cathéters artériel et veineux, le cathéter veineux nous permet de perfuser l'animal pendant l'expérience avec une solution isoto-

LEGENDES

R = valeurs du pH intrarétinien

S = valeurs du sang artériel

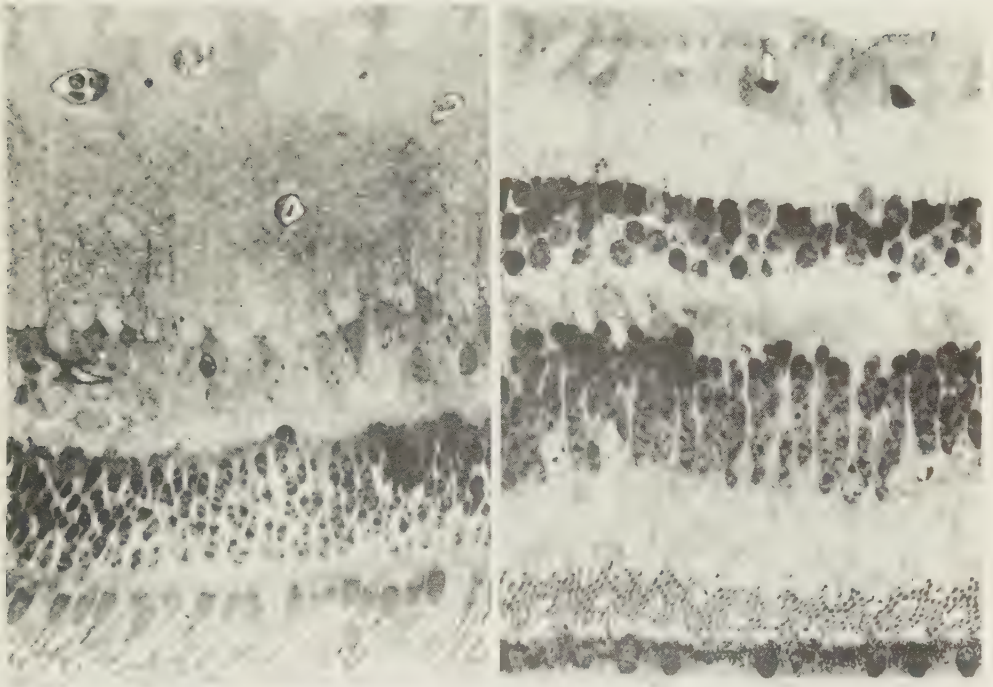


Fig. 1 La rétine du porc miniature (partie gauche) présente les mêmes structures tissulaires que la rétine humaine (partie droite). Les capillaires pénètrent dans les couches rétiniennes jusqu'au niveau de la plexiforme externe.

nique de chlorure de sodium (0.9 %) additionnée d'un curarisant (Pavulon, Pancuromiumbromid). Le cathéter artériel, placé dans l'artère fémorale de l'animal, est relié à un système de contrôle de la pression artérielle de celui-ci. Ce système nous permet aussi la prise de sang artériel pour la mesure des PaO_2 et PaCO_2 et pH (Acid-base analyzer BMS 3MK2 Blood micro system Radiometer, Copenhagen). D'autre part, nous contrôlons la diurèse pendant l'expérience à l'aide d'une sonde introduite directement dans la vessie après laparatomie. La température de l'animal nous est donnée par une sonde intrarectale reliée au polygraphe de Beckmann, nous indiquant la valeur de cette température. La sonde est également reliée à un système formé d'une couverture chauffante adaptée sur le corps de l'animal et d'un régulateur automatique maintenant une température constante.

b) Préparation de l'oeil

L'animal est placé sur le côté, la tête maintenue solidement par deux fixateurs (Fig. 2). Nous procédons alors à l'ablation des paupières et de l'orbiculaire dans le but de dégager au maximum l'oeil de l'orbite et de pouvoir ainsi fixer le micromanipulateur à la sclère à l'aide d'une colle non toxique (Histoacryl).

Une fibre optique (Fig. 3) comportant en son extrémité une tige rigide conduit la lumière dans les milieux de l'oeil (Fig. 4). Elle permet au micromanipulateur de placer les électrodes à l'endroit choisi à l'aide d'un système optique composé d'un verre de contact cornéen et d'une loupe binoculaire

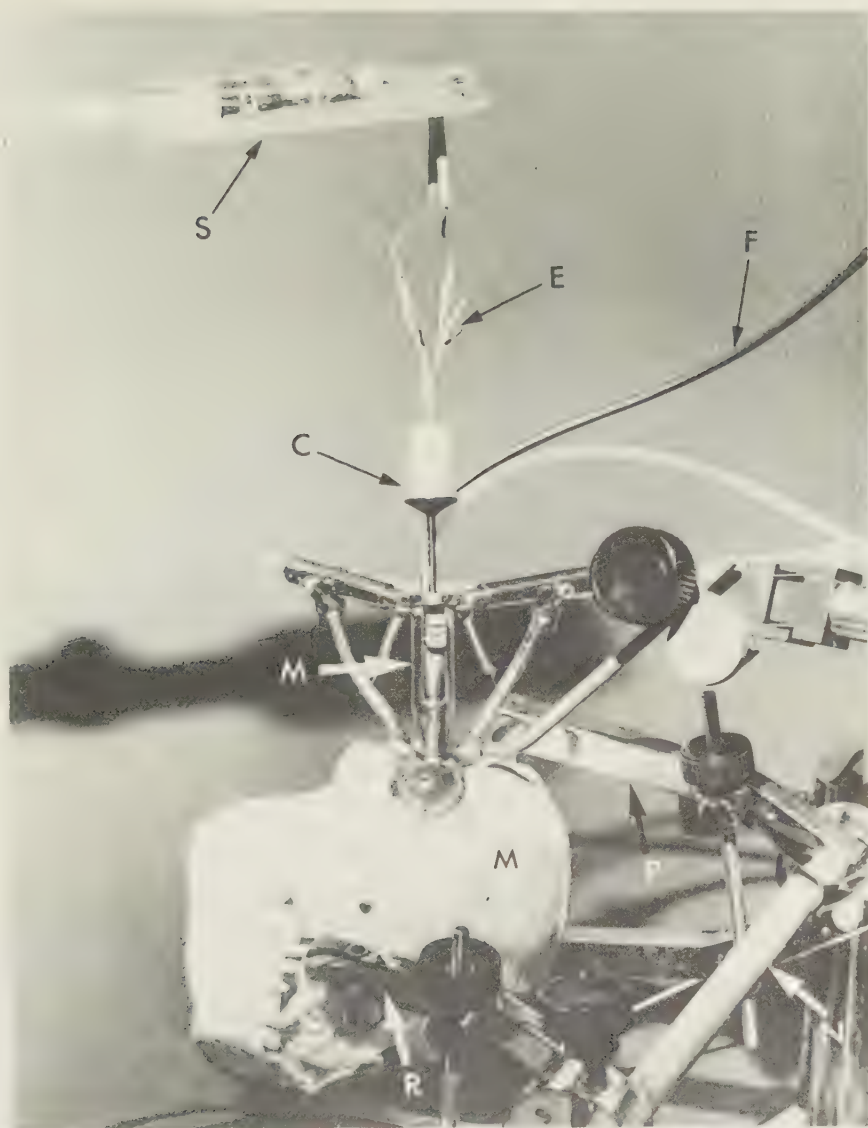


Fig. 2 Technique d'utilisation du micromanipulateur.
 C = partie rigide de la fibre optique, E = con-
 nections entre microélectrodes et voltmètre,
 F = fibre optique, M = micromanipulateur, P =
 fixateur arrière de la tête de l'animal, R =
 fixateur avant de la tête.

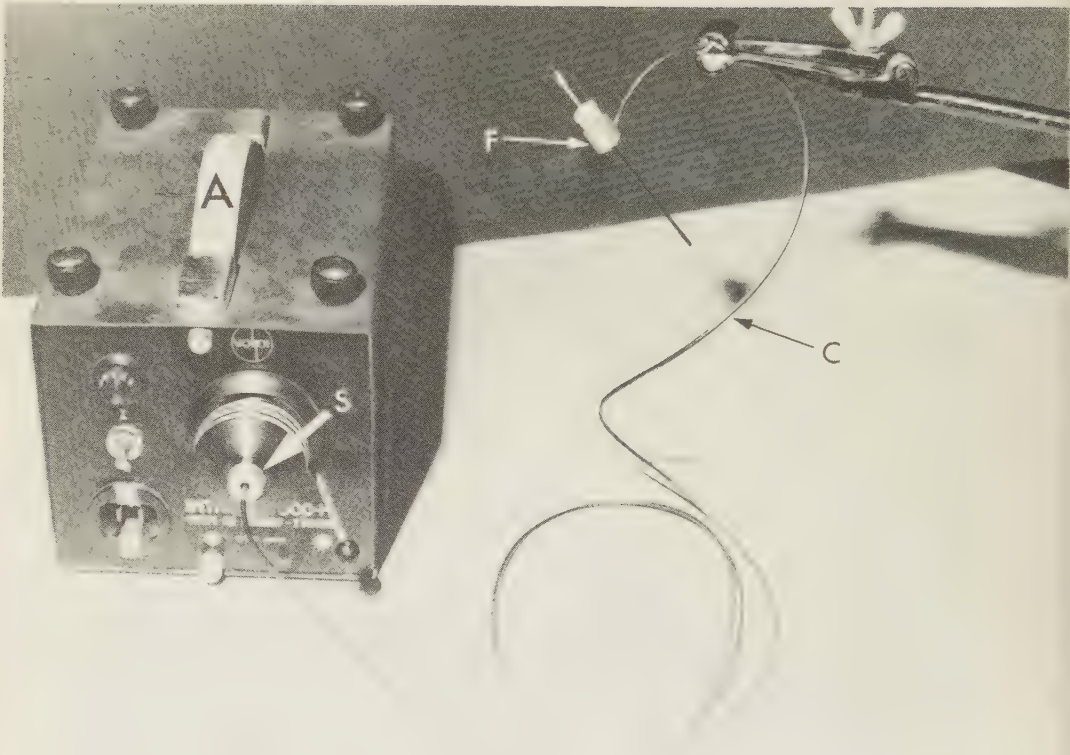


Fig. 3 Système d'éclairage de la fibre optique.
 A = source lumineuse, C = partie souple de la
 fibre optique, F = partie rigide dans le micro-
 manipulateur, S = sortie de la lumière focalisée.



Fig. 4 Photographie du fond de l'oeil illuminé par la fibre optique.

(Zeiss) placée devant l'oeil (Fig. 5). Pendant la durée de l'expérience, la cornée est maintenue transparente par l'application répétée d'un collyre.

2. Microélectrode à pH

A l'intérieur de la tige rigide de la fibre optique (Fig. 6) on place précautionneusement les deux électrodes. La technique d'enregistrement et la fabrication de ces électrodes ont déjà fait l'objet d'une publication détaillée (Tsacopoulos et Levy, 1976). L'extrémité des électrodes qui dépasse d'environ 5 à 6 millimètres la tige rigide de la fibre optique a un diamètre proche de 2 microns.

3. Photographies

Les fluorographies prises à l'aide d'un rétinographe Zeiss à travers le système optique de l'oeil nous ont montré la disposition de la vascularisation avant et après l'embolisation. Ces photographies comparées aux schémas composés lors de chaque déplacement des électrodes nous donnent de précieuses indications pour l'interprétation des résultats recueillis. Ces fluorographies nous ont permis d'identifier les foyers ischémiés des plages rétiniennes bien perfusées. Les photographies des coupes histologiques et histochimiques ont été prises à l'aide d'un microscope Wild muni d'un système photographique.

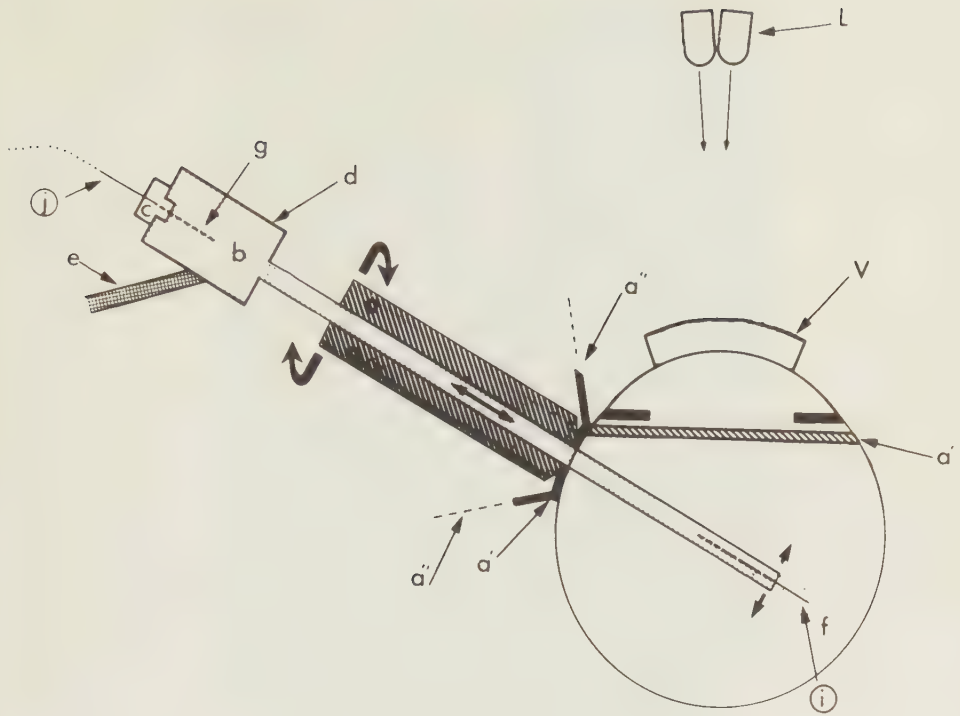


Fig. 5 Schéma du micromanipulateur utilisé pour l'introduction des microélectrodes dans l'oeil.
 a = corps du micromanipulateur, a' et a'' = fixation sclérale et tige articulaire, b = partie rigide de la fibre optique, coulissant dans a,
 c = fermeture hermétique, e = fibre optique reliée à la source lumineuse, f = lumière froide, g = canal situé au centre de la fibre, i - j = microélectrode, l = loupe binoculaire, v = verre de contact.



Fig. 6 Partie rigide de la fibre optique pénétrant dans l'oeil de l'animal.

A - B = microélectrodes, C = corps de la fibre optique, D = fermeture hermétique, E = tige souple de la fibre optique, F = tige rigide, G = extrémité des microélectrodes.

En regard : agrandissement de l'extrémité de la fibre optique.

4. Histologie

Seules les rétines, dont une, voire deux ou trois artérielles avaient été sélectivement embolisées, nous ont fourni le matériel nécessaire pour une étude histologique. Nous avons comparé l'aspect histologique d'un foyer rétinien normal à un foyer ischémique provenant de la même rétine. A la fin d'une expérience, soit quelques heures après l'embolisation, alors que le pH rétinien ne variait ni dans un foyer perfusé ni dans un foyer ischémié, ni encore dans le vitré, nous avons énucléé l'animal pour l'étude histologique de la rétine. Après avoir prélevé sous une loupe binoculaire des fragments de la rétine d'environ 3mm^2 , nous les avons fixés par immersion en Glutaraldéhyde à 3 % dans un tampon phosphate pendant 2 heures; durant ce laps de temps, les tissus ont été disséqués en blocs d'une épaisseur inférieure à 200 microns. Post-fixation dans de l' OsO_4 à 1 % (tampon phosphate); déshydratation dans une série d'alcools de concentration croissante et d'oxyde de propylène; enrobage en Epon 812. Les coupes semi-fines, colorées au bleu de toluidine pour la microscopie optique, sont faites au microtome de Porter-Blum MT-2 (Leuenberger, 1971). Les microphotographies ont été prises au microscope Wild M 20.

5. Histochimie

Nous avons complété notre étude par la présentation des différents aspects histochimiques d'une rétine perfusée et ischémiée. Francis et coll. (1952), Selimann et coll. (1951) ainsi que Kuwabara et Cogan (1958) ont mis au point une tech-

nique histochimique pour déceler la présence des enzymes entrant dans le cycle de la fermentation et de la respiration. Nous avons tenté de montrer la différence dans la distribution des enzymes (Lactico et succino-déshydrogénase) dans les différentes couches de la rétine perfusée et ischémique. Pour l'étude histochimique des différents fragments rétiniens, nous avons prélevé l'oeil étudié à la fin d'une expérience et nous l'avons immédiatement placé dans du sérum physiologique désoxygéné. Pour prélever la rétine, nous avons disséqué l'oeil dans une atmosphère d'azote. Cette opération nous a permis d'éviter l'interférence d' O_2 dans les réactions d'oxydo-réduction du système $NAD-NADH^+$.

a) Technique de coloration

Les parties choisies de la rétine pour l'étude histo- chimique sont lavées durant quinze minutes dans une solution aqueuse d'un tampon phosphate dont le pH est de 7,6. Après avoir retiré les fragments de rétine du tampon phosphate, ils sont incubés à $37^{\circ}C$ pendant une à deux heures. La solution d'incubation est composée en parties égales de néotétrazolium à 0,1 % (pp'-diphénylène-bis 2-L 3,5, diphényl-tétrazolium chloride), de tampon phosphate 0,1 M à pH 7,6 et de succinate de sodium 0,2 M pour les enzymes succino-déshydrogénases.

Pour obtenir une coloration des enzymes lactico-déshydrogénases, le substrat de succinate de sodium est remplacé par un substrat de lactate-DPN (lactate 25 micromoles par ml, DPN 0,65 micromoles par ml, tampon phosphate 0,15 M à pH 7,8).

Après la phase de coloration, la rétine est fixée durant 8 à 10 heures dans une solution de Glutaraldéhyde à 3 %. Une fois fixée, cette rétine est placée entre deux fragments de foie de porc congelée. Cette dernière opération nous permet, à l'aide d'un microtome à congélation, d'obtenir des coupes de 15 à 20 microns d'épaisseurs.

6. Procédure expérimentale

a) Technique d'embolisation

Nous avons placé, lors de la préparation de l'oeil de l'animal, un cathéter vasculaire d'un diamètre de 1,7 mm environ (Bard-i-cath) dans l'artère linguale homolatérale. On injecte lentement dans ce cathéter une suspension de microsphères de verre d'un diamètre de 53 à 63 microns, de façon rétrograde dans l'artère linguale jusqu'à propulser dans l'artère carotidienne la suspension d'emboles (suspension de $8,325 \times 10^6$ /100 ml emboles dans du dextran à 20 % additionné de tween 80 à 0,1 %). En effet, l'artère ophtalmique (Fig. 7) est une branche de l'artère carotidienne externe. Le fond d'oeil, étant illuminé par le guide de lumière à fibres optiques, nous permet d'observer au moyen d'un microscope binoculaire le passage des microsphères de verre transportées par le courant sanguin artériolaire et qui vont emboliser d'une façon sélective les artérioles d'un diamètre situé entre 50 et 60 microns (Fig. 8).

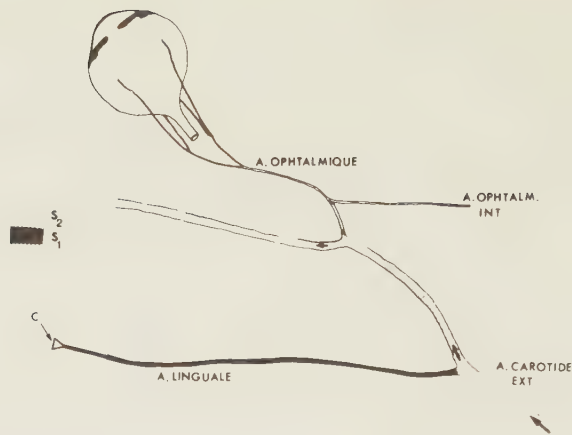


Fig. 7 Méthode d'embolisation des artérioles rétiniennees.
 SI = suspension de microsphères injectées dans
 l'artère linguale, S2 = microsphères de verre dans
 le sang venant de l'artère carotidienne externe,
 C = cathéter introduit dans l'artère linguale.

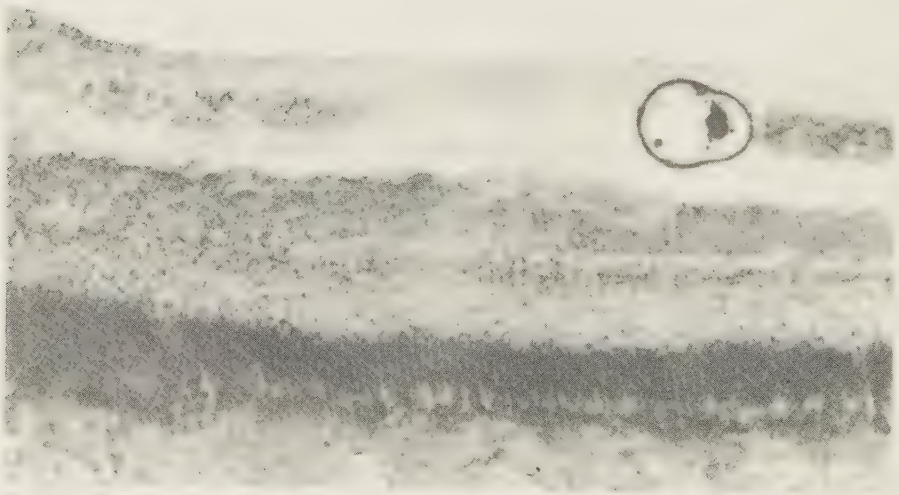


Fig. 8 Coupe histologique de la rétine montrant une micro-
 sphère de verre ayant embolisé une artériole.

b) Technique d'enregistrement

Après avoir choisi une région rétinienne, perfusée par une artériole dont le diamètre est d'environ 60 microns et dont la position nous permet d'apprécier la probabilité d'embolisation, nous plaçons, à l'aide du micromanipulateur, l'extrémité de deux électrodes dans les couches internes de la rétine de l'animal dont la PCO_2 , la PO_2 et le pH sanguin sont maintenus à un niveau physiologique. Grâce à cette technique, nous pouvons enregistrer avant l'embolisation le pH rétinien d'une région perfusée par l'artériole désignée comme susceptible d'être embolisée.

L'extrémité des électrodes étant placée, grâce au système optique, dans les couches internes de la rétine ou dans le vitré, nous avons provoqué une acidose respiratoire transitoire. L'étude des résultats obtenus nous a permis de déterminer la position des électrodes. Nous procédons ensuite à l'embolisation artériolaire. Il suffit que l'une des premières billes se fixe à l'embouchure de l'artériole choisie, provoquant l'ischémie aiguë du territoire perfusé par celle-ci. Grâce à cette méthode, nous avons pu enregistrer les variations métaboliques de la rétine survenant immédiatement après l'embolisation d'une artériole. Tous les enregistrements ont été effectués dans l'obscurité.

RESULTATS

Modifications hémodynamiques après embolisation expérimentale.

La Fig. 9 montre les modifications hémodynamiques typiques survenant après l'embolisation expérimentale des artérioles rétiniennes par des microsphères de verre. Ces perturbations hémodynamiques, qui ont déjà fait l'objet d'une analyse détaillée (Dollery et coll. 1965-66, Tsacopoulos et coll., 1976) apparaissent immédiatement après l'embolisation et présentent, en règle générale, les mêmes caractéristiques aussi longtemps que l'embolie reste en place. La photo A de la Fig. 9 représente la phase artério-veineuse d'une angiographie fluorescéinique. Les capillaires rétiniens sont bien visibles sur cette photo, sauf sur deux plages dont la perfusion artériolaire est obstruée. Le site de l'embolie est indiqué par le symbole e. Cependant, sur la photo B (flèche a) on voit apparaître un remplissage rétrograde de l'artériole embolisée. Ce remplissage lent et régulier (photo C et D) est, comme nous l'avons déjà dit précédemment, un flux plasmatique rétrograde passant à travers les capillaires veineux (flèche a, photo B) des plages rétiniennes bien perfusées, adjacentes au foyer ischémique.

Les expériences suivantes montrent que, malgré l'installation rapide d'un remplissage rétrograde des capillaires du territoire embolisé, d'importantes modifications métaboliques surviennent au niveau du foyer ischémique à la suite d'une microembolisation.

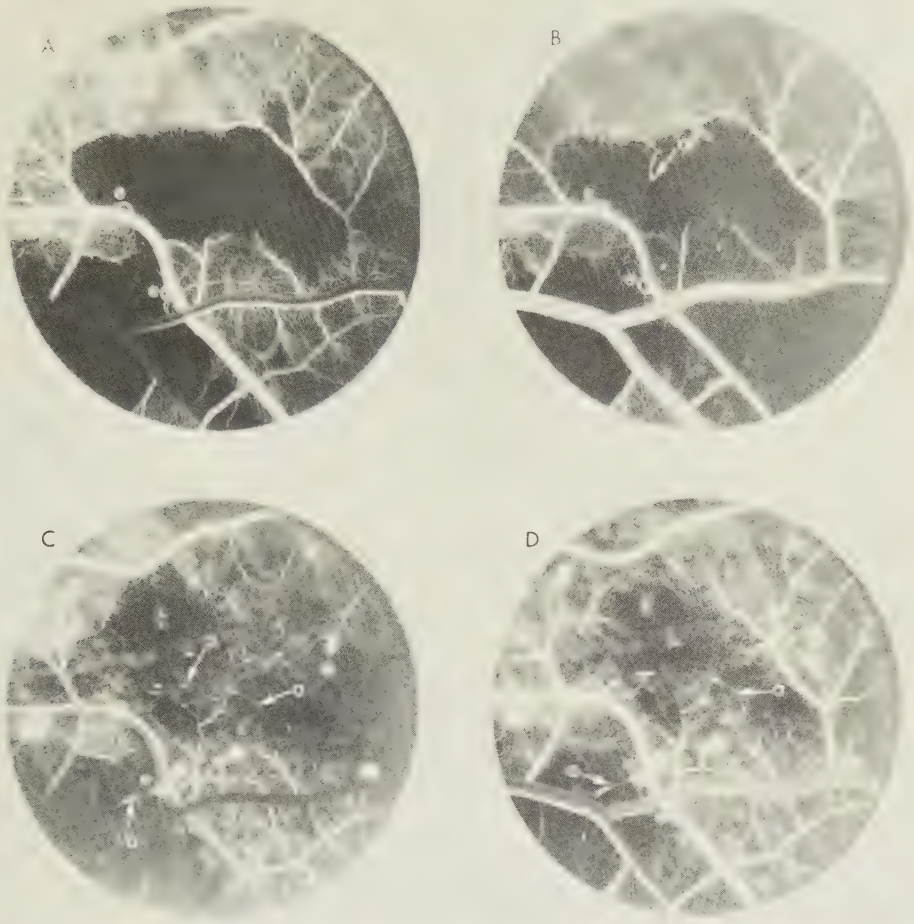


Fig. 9 Fluoangiographie montrant en A le temps artériel avec l'embouchure de l'artériole embolisée (e). En B-C et D on voit apparaître un remplissage rétrograde par la fluorescéine injectée de l'artériole obstruée (a).

Mesure du pH rétinien dans des régions normalement perfusées et dans des foyers ischémiques.

Dans certaines expériences nous avons pu établir une corrélation quantitative entre l'hémodynamique de la microcirculation rétinienne et les changements du pH tissulaire mesuré avec des microélectrodes.

Une expérience typique de ce genre est représentée par la Fig. 10. Cette figure illustre schématiquement les conditions hémodynamiques de la rétine interne, révélées par l'angiographie de la Fig. 9. Le site de l'embolisation est indiqué par des flèches. Les différents chiffres indiquent les régions rétiniennes dans lesquelles nous avons mesuré le pH. L'identification précise de ces endroits a été possible grâce au système maniable du micromanipulateur et de l'éclairage du fond de l'oeil par une fibre optique, et aussi grâce aux données fournies durant l'expérience par les angiographies fluorescéiniques. Avant l'embolisation, le pH intra-rétinien était de 7,18, valeur physiologique (Tsacopoulos et Levy, 1976). Dix minutes après l'embolisation artériolaire, le pH mesuré dans les plages 1,2,3 et 5 (plages ischémiques) était de 7,01, valeur plus acide que la valeur physiologique. Par contre, le pH dans la plage 4 (bien perfusée) est resté inchangé (7,18) une heure après l'embolisation.

L'expérience de la Fig. 11 et de la Fig. 12 apporte quelques renseignements complémentaires. La Fig. 11 montre la situation hémodynamique de la microcirculation rétinienne après l'embolisation expérimentale des artérioles. Les

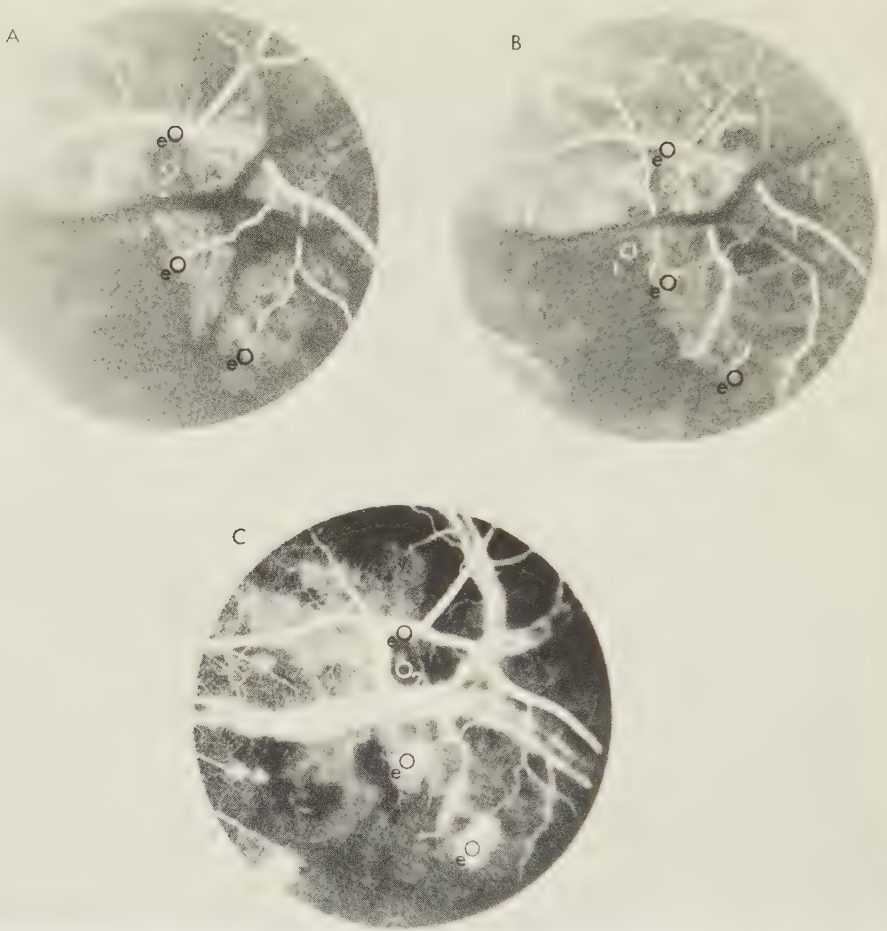


Fig. 11 Fluoangiographie montrant les localisations des emboles (e) et les sites d'enregistrement du pH intrarétinien (1-2). Il faut noter en C l'apparition d'une diffusion de la fluorescéine en amont des emboles artériolaires et au niveau veineux.



Fig. 12 Représentation schématisée de la situation hémodynamique de la réticule interne, révélée par l'angiographie fluorescéinique de la Fig. 11.
1-2 = localisation des microélectrodes. En pointillé : foyers réticulaires latéraux.

sites d'obstruction artériolaire sont indiqués par la lettre e. La diffusion de la fluorescéine en amont de l'endroit d'embolisation est un phénomène fréquemment observé dans ces expériences. Elle est due au "molecular sieving" résultat d'une stagnation du colorant (Tsacopoulos et Baker, 1974). Il est important de noter que sur la Fig. 11, à la plage indiquée par la lettre c, la fluorescence choroïdienne est physiologique au niveau du foyer ischémique, ce qui signifie que l'injection des microsphères dans la circulation carotidienne n'a pas altéré, dans cette expérience, la circulation choroïdienne.

Nous représentons schématiquement sur la Fig. 12 la situation hémodynamique de la Fig. 11. L'étendue de la plage ischémique est indiqué en hachuré. Le pH rétinien avant l'embolisation était de 7,20. Le pH mesuré 37 min. après l'embolisation au centre du foyer ischémique (point 1) et en bordure du même foyer, à proximité d'un territoire rétinien bien perfusé (point 2) était respectivement de 7,00 et 7,06, donc significativement plus acide que dans la rétine physiologiquement perfusée.

Cinétique des changements de pH rétinien après micro-embolisation.

La Fig. 13 montre l'effet typique de l'augmentation de la PaCO_2 sur le pH de la rétine interne. Environ 10 sec. après le début de l'augmentation de la PaCO_2 , le pH rétinien commence à diminuer (acidose) pour atteindre un plateau après

7 min. environ. Les valeurs correspondantes de la PaCO_2 et du pH sont indiquées dans la légende de la Fig. 13. Quand l'inhalation du CO_2 est arrêtée (point 3, Fig. 13) le pH rétinien retrouve la valeur enregistrée avant l'hypercapnie. Il a été postulé par Tsacopoulos et Levy (1976) que cette acidose rétinienne est essentiellement due à la dissociation du CO_2 en HCO_3^- et H^+ sous la présence catalytique de l'anhydrase carbonique localisée presque exclusivement dans les cellules gliales. L'effet de la PaCO_2 sur le pH rétinien a été utilisé dans nos expériences comme un test fidèle du bon fonctionnement de l'électrode mise en place dans la rétine interne, bien qu'elle ait été chaque fois soigneusement calibrée in vitro avant son utilisation.

Dans l'expérience de la Fig. 14, une microélectrode à pH a été mise en place à proximité d'une artériole susceptible d'être embolisée. La flèche 1 indique la partie du tracé qui mesure le pH rétinien physiologique (7,19). Au moment indiqué par la flèche E, un embole a obstrué l'artériole irriguant la plage rétinienne dans laquelle la microélectrode mesurait le pH (voir schéma Fig. 11, A). Une minute après l'embolisation, le pH rétinien est déjà plus acide (7,15) et 10 min. plus tard, il atteint une valeur extrêmement basse qui est de 6,48 (flèche d). La flèche B indique le moment où l'embole poussé par la colonne sanguine, s'est légèrement déplacé en aval (schéma Fig. 15, B) ce qui a probablement causé une amélioration de l'oxygénation du foyer ischémique, car l'acidose a légèrement diminué (flèche f, pH = 6,61). Par conséquent, le

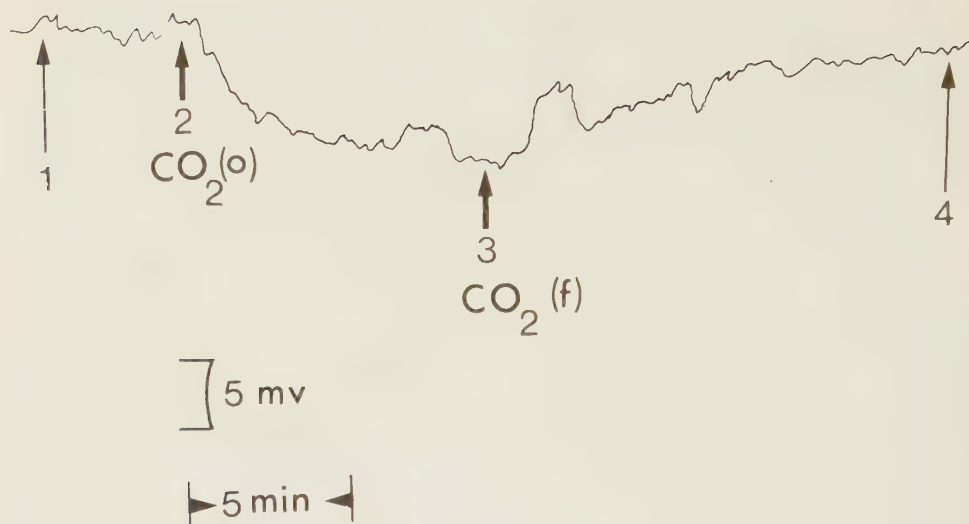


Fig. 13 Enregistrement continu du pH rétinien avant et après l'embolisation expérimentale. La situation hémodynamique est représentée sur la Fig. 12.

1S = PaCO_2 48; PaO_2 107 pH 7,44. 2R = pH 7,30.

3S = PaCO_2 87; PaP_2 110 pH 7,16. R = pH 7,11.

4S = PaCO_2 39; PaO_2 109 pH 7,43. $\text{CO}_2(o)$: début de l'hypercapnie. $\text{CO}_2(f)$: fin de l'hypercapnie.



Fig. 14 Enregistrement continu du pH rétinien avant et après la microembolisation artériolaire.

LS = PCO_2 40; PO_2 115; pH 7,42. R = pH 7,19.

a = 1 min. après embolisation; R pH 7,15

b = 5 min. après embolisation; R pH 6,96

c = 7 min. après embolisation; R pH 6,48

d = 10 min. après embolisation; R pH 6,48

e = 15 min. après embolisation; R pH 6,57

f = 35 min. après embolisation; R pH 6,61

E = to = instant de l'embolisation

B = instant où l'embolie migre en aval de l'embouchure artériolaire (Fig. 16).

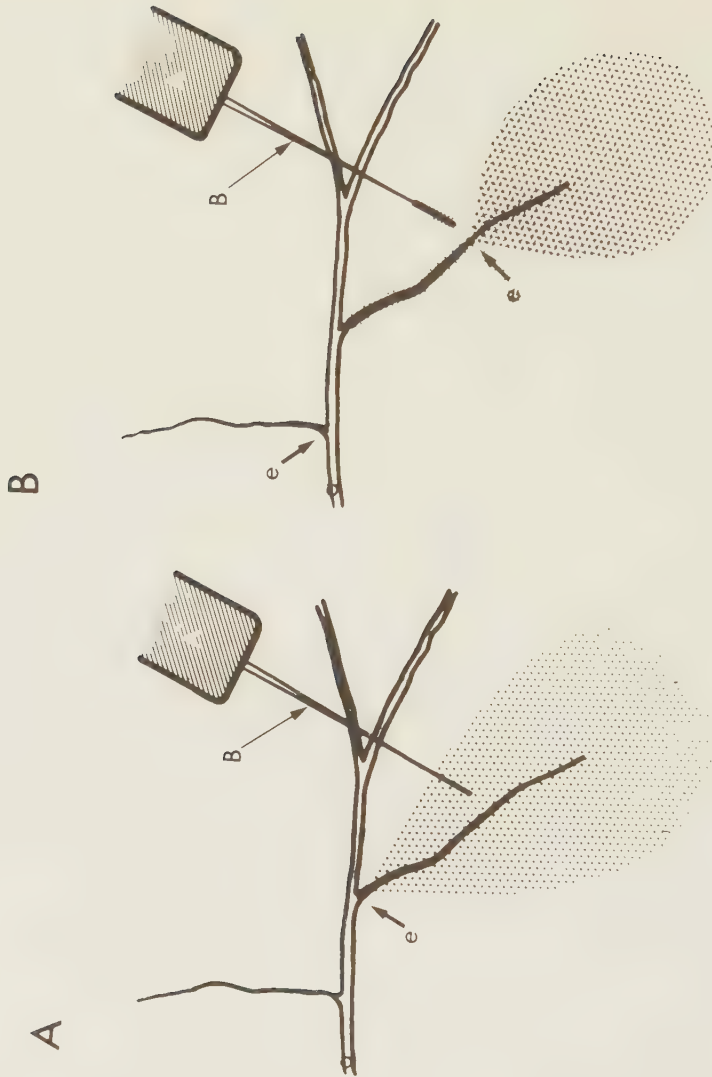


Fig. 15 Représentation schématique de la migration de l'embolus. Le changement du pH intrarétinien dû à l'oxygénation d'une partie du foyer ischémié est représenté dans la Fig. 14.

A = extrémité de la fibre optique, B = extrémité des microélectrodes, a = artériole, e = embolus.

En hachuré : foyer rétinien ischémié.

métabolisme oxydatif a été amélioré à l'endroit où l'électrode mesurait le pH.

L'expérience de la Fig. 16 montre de manière plus complète les modifications acido-basiques survenues à la suite de l'embolisation d'une artériole rétinienne. La Fig. 17 est l'angiographie fluorescéinique de cette expérience. La microélectrode à pH est placée à l'endroit rétinien indiqué par le point 1 (Fig. 17, B). L'embolie a obstrué l'artériole au site indiqué par e sur la Fig. 17. Comme l'angiographie le montre, les plages 1 et 2 sont ischémiques (Fig. 17, B), tandis que la plage 3 est normalement perfusée. Cette angiographie nous apporte deux éléments complémentaires importants : 1) que la circulation choroïdienne du foyer ischémié (point 1, photos A et B, Fig. 17) paraît normale. 2) qu'un flux plasmique rétrograde a eu lieu (photo C, Fig. 17). Cependant, malgré une circulation choroïdienne intacte et le développement d'un flux rétrograde après l'embolisation, il apparaît comme le montre l'enregistrement de la Fig. 16, de profondes modifications métaboliques provoquant une chute du pH tissulaire rétinien. En effet, le pH rétinien avant l'embolisation (flèche 1, Fig. 16) était de 7,14. La flèche 2 indique l'instant d'une embolisation transitoire : une microsphère de verre obstrue momentanément la bifurcation artériolaire. On enregistre alors une légère chute du pH. Cependant, 2 min. plus tard, on assiste à la fuite de l'embolie, l'artériole est à nouveau ouverte au flux érythrocytaire et le pH rétinien se normalise, l'oxygénation du tissu se faisant rapidement. Finalement, il survient une obstruction ar-



Fig. 16 Enregistrement continu du pH rétinien avant et après l'embolisation expérimentale.

1 S = PCO_2 39; PO_2 109; pH 7,43; 2R = pH 7,14;

2 = tentative d'embolisation; 3R = pH 7,06;

3 = embolisation

1 min. après E pH R 7,01

5 min. après E pH R 6,94

10 min. après E pH R 6,91

4 = 16 min. après E pH R 6,71

5R = pH, 6,57; 6R = pH 6,03, 7R = pH 6,35 (60 min.

après E); 8R = pH 7,18 (98 min. après E); 9R = pH 6,62

(105 min. après E).

Les parties d'enregistrement ne présentant aucun intérêt ont été laissées en blanc (a-b-c-d-e).

a = 4 min.; b = 2 min.; c = 24 min.; d = 28 min.;

e = 1 min.

tériolaire définitive (flèche 3). Après un délai absolu de 30 sec. le pH commence à diminuer (acidose), atteignant une valeur de 6,71 (flèche 4). Ensuite, l'électrode est retirée du foyer 1 et mise en place dans le foyer 2 de la Fig. 17, à proximité d'une plage rétinienne normalement perfusée. Le pH mesuré à cet endroit est de 6,57 (flèche 5). Après dix min. environ, la valeur du pH au point 6 est de 6,03, ce qui représente la valeur la plus acide jamais enregistrée dans nos expériences. Après avoir déplacé l'électrode dans une autre partie du foyer ischémique (flèche 7) nous l'avons retirée des couches ischémiques pour la placer soigneusement dans un territoire rétinien normalement perfusé (flèche 8) indiqué par le point 3 sur l'angiographie fluorescéinique (Fig. 17). Le pH mesuré dans ce territoire se situe dans les limites physiologiques (7,18) très légèrement plus alcalin (0,04 unités) que le pH rétinien mesuré avant l'embolisation. A la fin de cette expérience, l'électrode a été retirée au milieu du vitré (flèche 9). Il est curieux de constater que le pH au milieu du vitré est plus acide (6,62) que le pH de la rétine normalement perfusée (point 3, Fig. 17). Ce phénomène peut être dû à la diffusion de lactates du foyer ischémique vers le milieu du vitré. L'absence d'une activité métabolique et d'une circulation sanguine au sein du corps vitré provoque une accumulation de lactates qui se dissocient en $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COO}^-$ et H^+ , créant ainsi une diminution du pH.

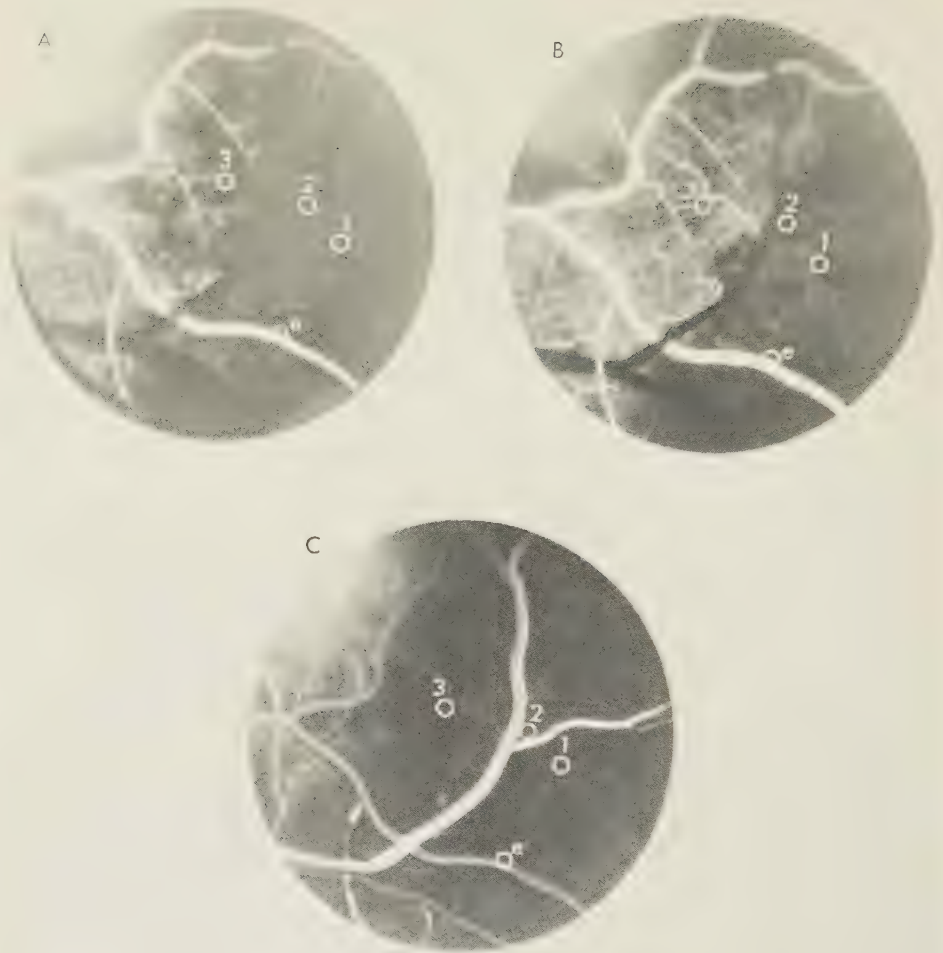


Fig. 17 Fluoangiographie montrant la localisation de l'embolie (e) et les localisations d'enregistrement du pH intrarétinien (1-2-3). Il faut signaler en A et B la fluorescence choroïdienne physiologique.

Comparaison entre acidose respiratoire et acidose
ischémique.

Après l'embolisation expérimentale d'une artériole irriguant un territoire de la rétine interne, on assiste à l'installation très rapide d'une acidose tissulaire. L'expérience de la Fig. 19 démontre que la cinétique des modifications du pH rétinien, due à l'hypercapnie expérimentale est comparable à celle provoquée par l'ischémie. Etant donné que le temps de réponse des microélectrodes dans les deux expériences est le même, ce phénomène signifie clairement que les modifications métaboliques locales, causant une augmentation de l'acidité tissulaire due à l'accélération de la glycolyse anaérobie et à la production accrue d'acide lactique, surviennent très rapidement. La signification de ce phénomène sera analysée dans la discussion.

Un autre phénomène intéressant et important observé dans nos expériences est présenté dans la Fig. 18. Dans cette expérience, une microélectrode est mise en place dans le territoire d'une artériole susceptible d'être embolisée. Avant l'embolisation, l'hypercapnie expérimentale a provoqué la diminution typique du pH intrarétinien (Fig. 18, A). A la suite de l'embolisation, nous avons enregistré, comme dans la totalité de nos expériences, une acidification du pH intrarétinien qui a atteint après 4 min. un plateau d'une valeur de 6,42. A ce moment, nous avons provoqué une nouvelle hypercapnie du même ordre de grandeur (même valeur de PaCO_2 que celui provoqué avant l'embolisation). Il est surprenant de constater que dans

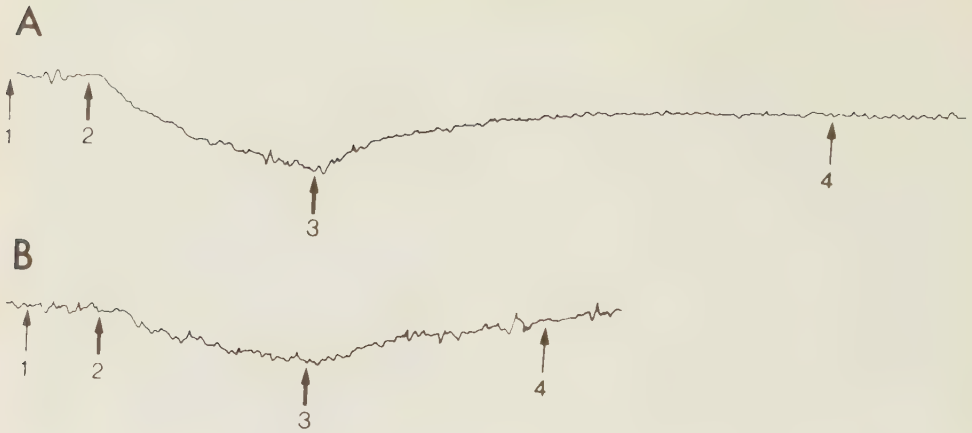


Fig. 18 Variation du pH intrarétinien durant l'hypercapnie.

A = rétine normale; B = rétine ischémique.

A 1S = PCO_2 38, PO_2 106, pH 7,38, 2R : pH 7,23;

3R = pH 7,05; S = PCO_2 73, PO_2 123, pH 7,15;

4S = PCO_2 37, PO_2 104, pH 7,38.

B 1S = PCO_2 40, PO_2 96, pH 7,39, 2R = pH 6,42,

3R = pH 6,22, S = PCO_2 85, PO_2 106, pH 7,145.

4S = PCO_2 47, PO_2 91, pH 7,345

un foyer ischémique l'hypercapnie provoque une acidose tissulaire additionnée à l'acidose déjà causée par l'ischémie, bien qu'elle soit moins importante que celle observée dans une plage rétinienne normalement perfusée (Fig. 18, B). La cinétique de l'effet de la PaCO_2 sur le pH rétinien dans un foyer ischémique (Fig. 19, 2) est comparable à celle enregistrée régulièrement dans une plage rétinienne physiologiquement perfusée (Fig. 19, 1). Cette expérience reproductible suggère que : 1) les cellules de Müller contenant la presque totalité de l'anhydrase carbonique de la rétine interne, survivent longtemps après l'embolisation et ceci confirme de précédentes observations morphologiques (Tsacopoulos et coll., 1977); 2) le CO_2 parvient au milieu du foyer ischémique par diffusion à partir soit des plages rétiniennes voisines bien perfusées, soit du plasma par le flux rétrograde; 3) le pouvoir tampon de la rétine au milieu du foyer ischémique n'est pas totalement épuisé par l'acidose métabolique consécutive à l'obstruction artériolaire. Enfin, cette observation expérimentale pourrait avoir une conséquence clinique, voire thérapeutique. En effet, d'après nos résultats, il paraît inopportun de traiter par du carbogène (95 % O_2 , 5 % CO_2) les patients affectés d'une embolie artériolaire rétinienne, car non seulement les artéioles autour du foyer ischémique sont déjà dilatées par l'acidose, mais encore l'acidose additionnelle due au CO_2 risquerait de provoquer l'inhibition de certaines enzymes essentielles pour la survie du tissu atteint (voir Discussion).

Sur la Fig. 20 nous représentons la variation du pH intrarétinien enregistré au cours de sept expériences, en fonction du temps écoulé depuis t_0 .

FIGURE 19

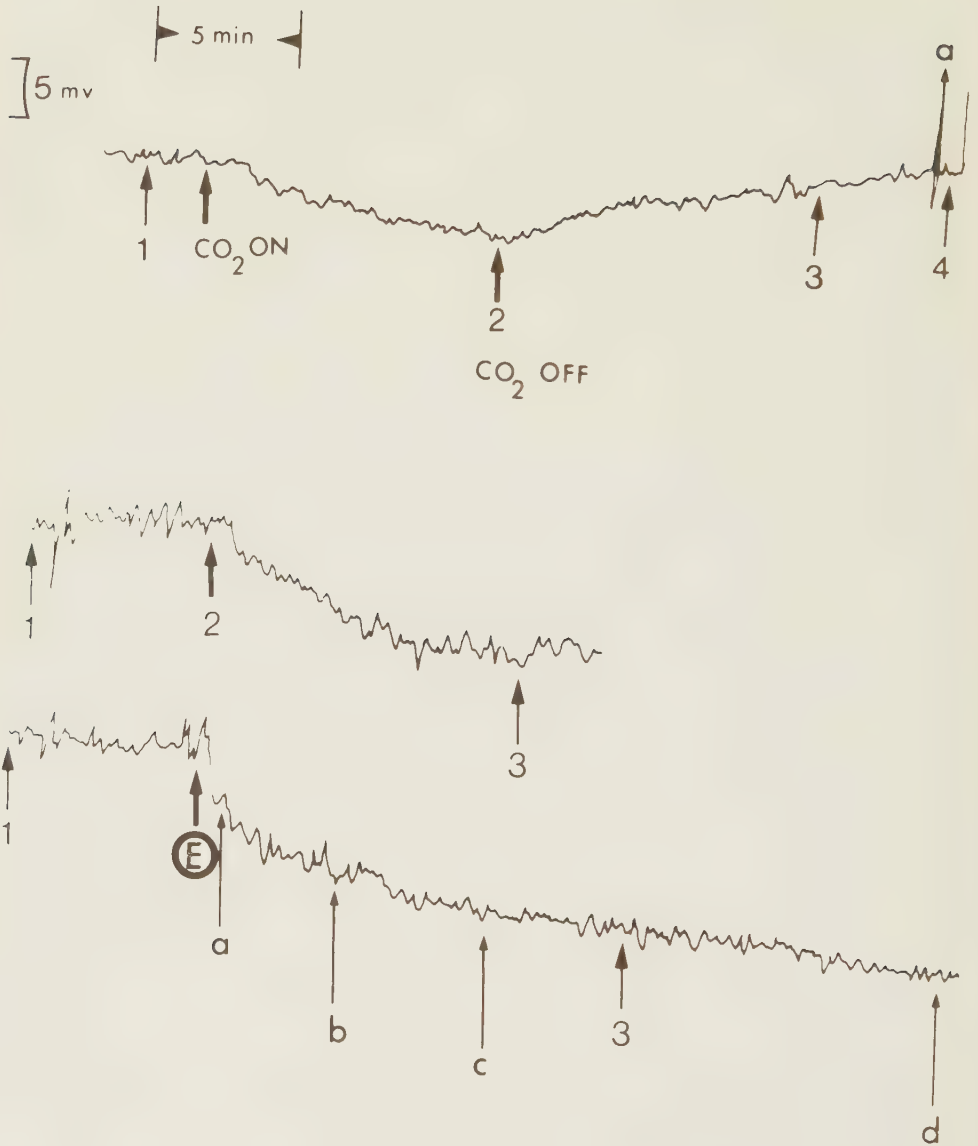


Fig. 19 1^o courbe : variation du pH rétinien après hypercapnie dans la rétine normale.

1 pH R 6,42 S = PCO₂ 40, PO₂ 96, pH 7,39

2 pH R 6,32 S = PCO₂ 95, PO₂ 106, pH 7,145

3 pH R 6,38 S = PCO₂ 47, PO₂ 91, pH 7,345

CO₂ on = début de l'hypercapnie

CO₂ off = fin de l'hypercapnie

a = électrodes remontées dans le vitré.

2^o courbe : variation du pH rétinien après hypercapnie dans la rétine ischémique.

1 S = PCO₂ 39, PO₂ 98, pH 7,42, 2 R = pH 7,21,

3 R = pH 7,04, S = PCO₂ 83,5, PO₂ 106, pH 7,16

2 = début de l'hypercapnie.

3^o courbe : variation du pH rétinien après microembolisation.

1 S = PCO₂ 38, PO₂ 94, pH 7,42, R = pH 7,14,

R = pH 7,14, 3S = PCO₂ 38, PO₂ 105, pH 7,42,

R = pH 6,91

E = embolisation artériolaire

a = 1 min. après embolisation pH R 7,01

b = 5 min. après embolisation pH R 6,96

c = 10 min. après embolisation pH R 6,92

d = 25 min. après embolisation pH R 6,87

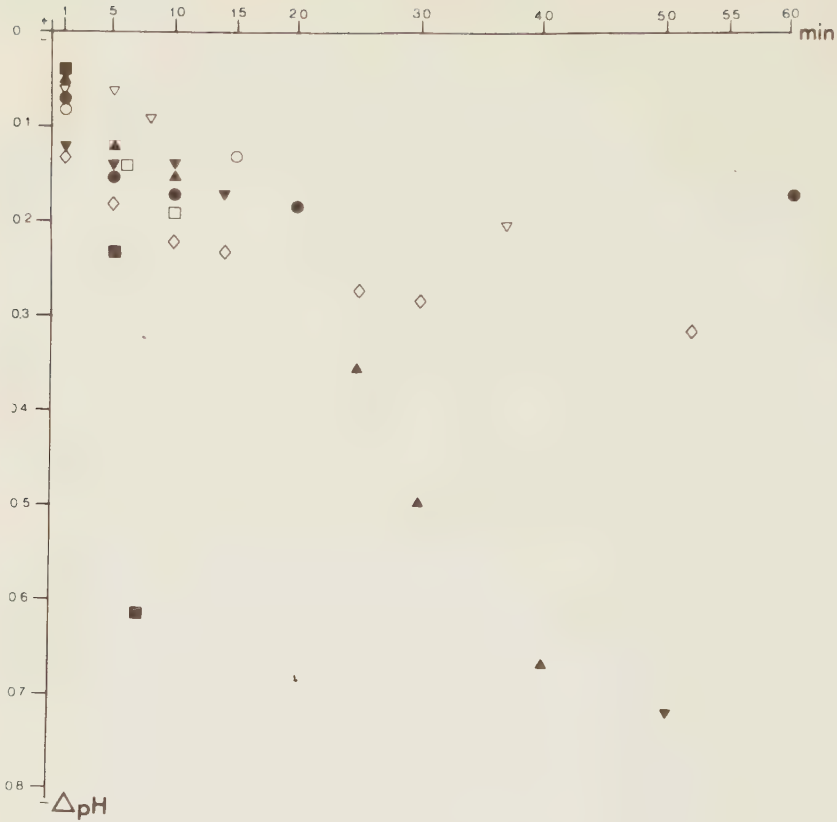


Fig. 20 Variations du pH intrarétinien enregistré au cours de sept expériences en fonction du temps écoulé depuis la microembolisation artériolaire (t_0). Il faut remarquer la rapide chute du pH dans les minutes qui suivent l'embolisation.

Modifications histologique et histochimique après embolisation.

On a montré précédemment, au moyen de la microscopie électronique, que malgré l'étendue des altérations cellulaires de la rétine interne à la suite de l'embolisation expérimentale, les photorécepteurs restent absolument intacts jusqu'à leur niveau synaptique (Tsacopoulos et coll., 1977). Ceci signifie que la circulation choroïdienne est intacte et fournit l'O₂ nécessaire aux mitochondries des photorécepteurs. Elle ne parvient toutefois pas à oxygéner les cellules ganglionnaires dans la plage ischémique qui subissent, par conséquent, de profondes altérations. Dans notre étude, nous avons tenté de confirmer histologiquement et histochimiquement ces différentes hypothèses.

Les altérations histologiques survenant après l'embolisation d'une artériole rétinienne sont présentées sur la Fig. 21. Il s'agit d'une coupe semi-fine centrée sur la ligne délimitant deux plages rétinienne : l'une qui est restée ischémique pendant 4 heures (partie gauche) et l'autre qui est bien perfusée. On peut remarquer dans la partie gauche de cette figure d'importantes altérations dans les couches de la rétine interne, tandis que les photorécepteurs restent intacts (Fig. 21 et Fig. 22). Il est remarquable de constater, sur la Fig. 22 B, la transition franche entre la partie rétinienne ischémique et la partie rétinienne physiologique. Il n'apparaît pas de plage rétinienne de transition, c'est-à-dire une



Fig. 21 Coupe histologique (1-2 microns) d'un fragment de la rétine et de sclère prise en bordure d'un foyer ischémique. On note dans la partie gauche l'hyper-vascularisation choroïdienne en face des lésions rétiniennes et la franche délimitation des lésions rétiniennes.

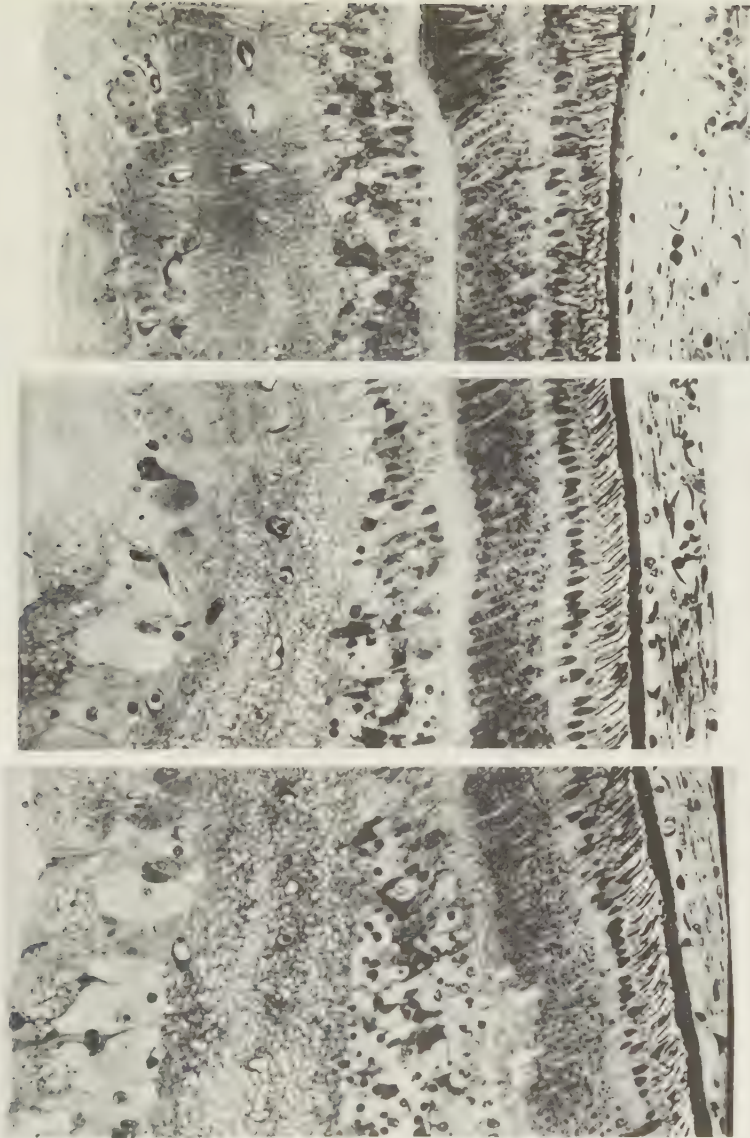


Fig. 22 Agrandissement (A-B-C) de la partie centrale de la Fig. 21. On constate la présence de lésions au niveau des couches internes et l'intégrité des cellules photoréceptrices. La délimitation nette des lésions des couches internes est évidente en B.

plage située entre la rétine ischémique et la rétine perfusée où l'on constaterait une atténuation des lésions.

Nous avons aussi tenté de montrer, du point de vue histochimique, les conséquences de la microembolisation artériolaire rétinienne.

La coloration bleue est extra-mitochondriale et indique une réduction totale du néotétrazolium, par le système d'oxydo-réduction cellulaire (NAD-NADH^+). La réduction incomplète de ce néotétrazolium donne aux structures rétinien-nes une coloration rouge (structures réticulaires ou contenant des lipides) (Kuwabara et coll., 1958,1959).

La coupe de la Fig. 23, provenant d'une partie de la rétine physiologiquement perfusée, est un exemple caractéristique de la coloration des différentes couches de la rétine.

La coupe de la Fig. 24, provenant d'une rétine anoxique, montre la totale inactivation des enzymes probablement LDH dans les couches internes de la rétine. Seul l'ellipsoïde des cellules photoréceptrices, dont les mitochondries utilisent l'oxygène provenant des capillaires choroïdiens montre encore une certaine activité enzymatique. Il est surprenant de constater l'absence d'activité enzymatique dans les couches internes d'une rétine ischémique. Ces enzymes devraient être en effet activées en cas d'anoxie, puisque la production de lactates est augmentée. Les lésions cellulaires sont cependant importantes (Fig. 21 et 22) et l'inactivation de ces enzymes signifie peut-être un métabolisme cellulaire profondément altéré avec une inhibition totale de tout le système

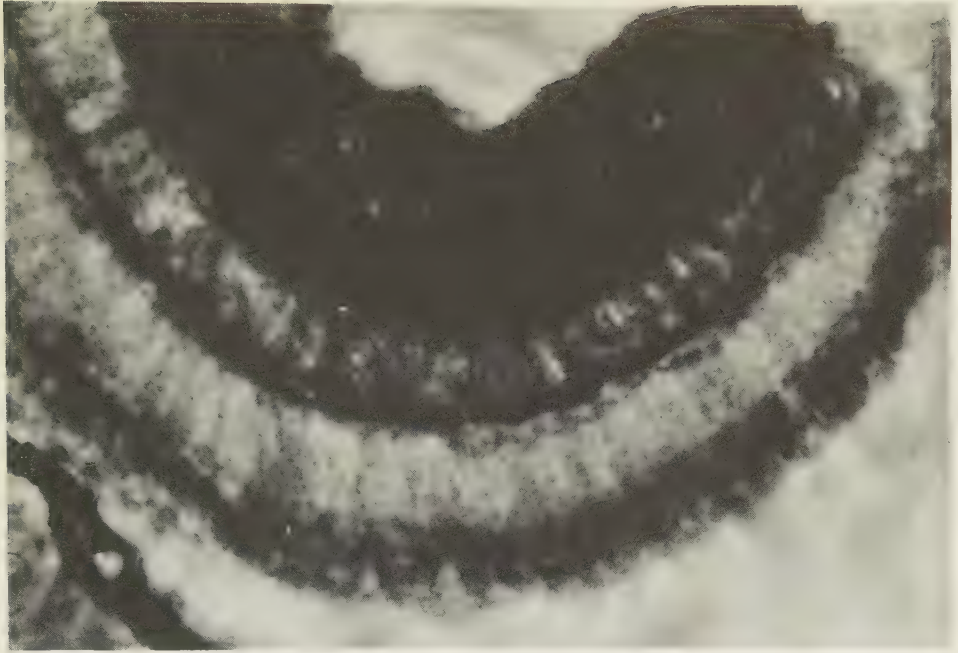


Fig. 23 Coupe histochimique (10-20 microns) montrant en coloration bleue la réduction du bleu de tétrazolium dans la rétine du porc miniature (coloration pour la mise en évidence d'enzymes lactico-deshydrogénases). Il faut noter la disposition de la coloration en travées verticales et en bandes horizontales dans les couches internes et dans l'ellipsoïde des photorécepteurs.

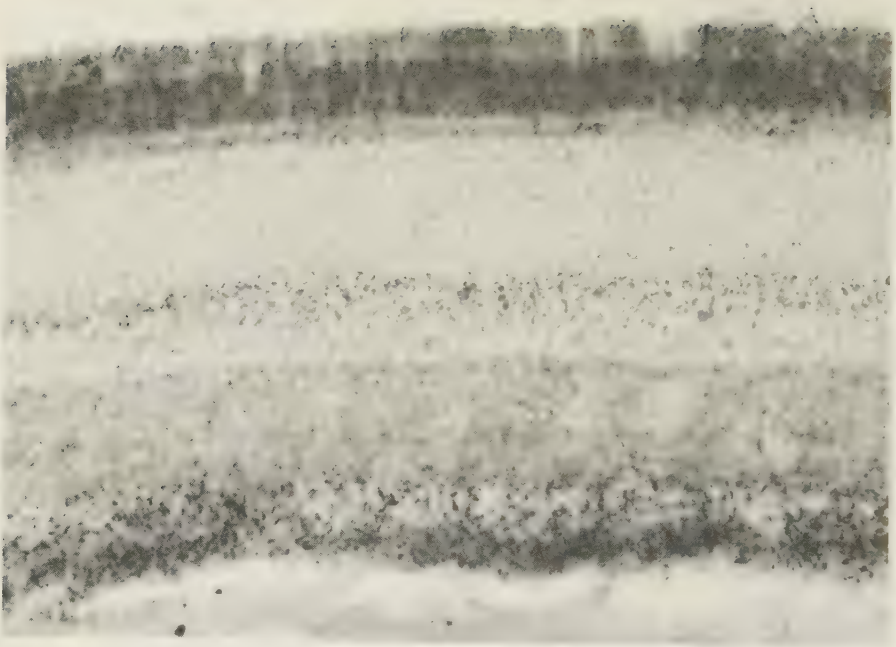


Fig. 24 Coupe histochimique (10-20 microns) montrant en rouge la réduction incomplète du bleu tétrazolium dans un foyer ischémié de la rétine (mise en évidence des enzymes lactico-deshydrogénases). On note l'absence presque totale de coloration bleue dans les couches internes, seul l'ellipsoïde des photorécepteurs montre une coloration attestant la présence d'un système d'oxydo-réduction cellulaire intact.

d'oxydo-réduction.

La coupe de la Fig. 25 provient d'une rétine normale et montre les localisations typiques de l'activité des enzymes succino-deshydrogénases au niveau rétinien. La coloration granulaire bleue localisée principalement dans l'ellipsoïde des cônes et bâtonnets et dans les couches internes de la rétine indique la présence d'un métabolisme oxydatif cellulaire. Parfois on l'observe dans les couches réticulaires, mêlée à un fond coloré en rouge signifiant la présence de structures rétiniennes lipidiques (Seligmann et coll., 1951; Francis, 1952).

Le matériel de la Fig. 26, provenant d'une rétine ischémique, ne montre la présence de granulations bleues qu'au niveau des cellules photoréceptrices. Dans les couches de la rétine interne toute activité enzymatique a cessé et le système d'oxydo-réduction est totalement épuisé.

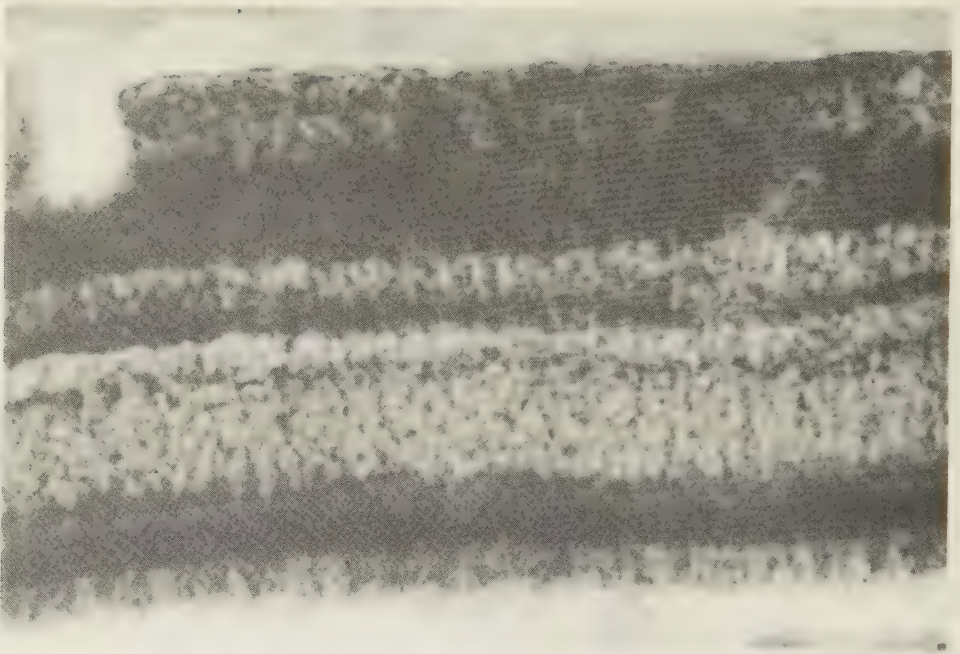


Fig. 25 Coupe histochimique (10-20 microns) montrant en coloration bleue la réduction du bleu de tétrazolium (mise en évidence des enzymes succinodéshydrogénases) On note la disposition en bandes horizontales de la couleur bleue dans les couches réticulaires et l'ellipsoïde des photorécepteurs.

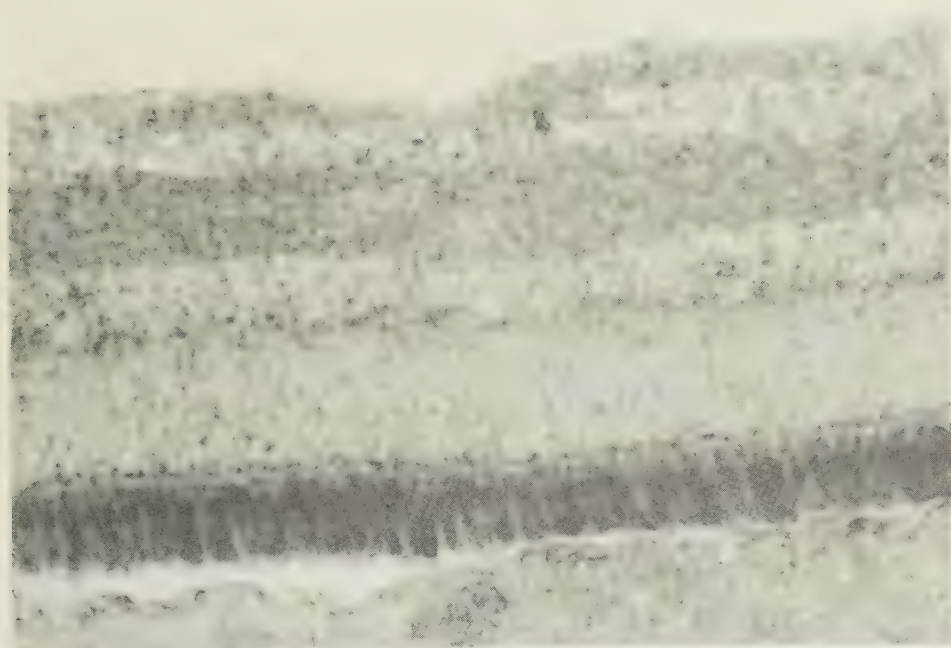


Fig. 26 Coupe histochimique (10-20 microns) d'un foyer rétinien ischémié montrant l'absence de coloration bleue dans les couches internes et la présence de cette coloration dans l'ellipsoïde des photorécepteurs (mise en évidence des enzymes succinodeshydrogénases).

DISCUSSION

L'embolisation expérimentale d'une artériole rétinienne provoque des modifications hémodynamiques dont la plus dramatique est l'arrêt brutal du flux sanguin. Après la microembolisation artériolaire, les angiographies nous ont montré la présence d'un flux rétrograde. Etant donné que l'O₂ est transporté essentiellement par les globules rouges du sang, la chute de la PO₂ au niveau des foyers rétinien- is- chémiés indique que le flux rétrograde dont il est question représente plutôt un flux plasmatique (Tsacopoulos et coll., 1977).

Nos expériences apportent de nouveaux éléments soutenant cette hypothèse. En effet, nous avons enregistré après l'obstruction artériolaire l'installation rapide d'une acidose tissulaire, reflétant des modifications métaboliques dans le foyer ischémié. Ces modifications sont la conséquence de l'hypoxie provoquée par l'arrêt brutal de la perfusion artériolaire dans une plage rétinienne. Il a été montré que la diminution de la PO₂ artérielle (hypoxie) chez un animal dont la circulation rétinienne est intacte provoque une chute de la PO₂ (Tsacopoulos, 1976) dans le tissu rétinien qui cause une acidose cellulaire d'un degré comparable à celui dû à l'hypoxie ischémique (Tsacopoulos, communication personnelle).

Il est généralement connu qu'en cas d'hypoxie cellulaire la glycolyse est activée tandis que la respiration est inhibée. Ce phénomène porte le nom de Pasteur qui l'a découvert il y a un siècle. L'enzyme clé de l'activité glycolytique

est la phosphofructokinase (PFK) qui est activée en cas d'hypoxie tissulaire (Fig. 27). Le bilan énergétique de la respiration est de 37 ATP. Ainsi, dans le cas d'anoxie cellulaire le mécanisme métabolique glycolytique devrait tourner 19 fois plus vite pour compenser l'inhibition de la respiration due à l'hypoxie cellulaire. La conséquence serait une production d'acide lactique environ 19 fois supérieure à celle observée à l'état physiologique. La raison en est la suivante : au niveau tissulaire, le maintien de la glycolyse est possible à condition que le système d'oxydo-réduction ne soit pas altéré. L'oxydation du pyruvate en lactate est l'étape glycolytique indispensable au maintien d'un bilan d'oxydo-réduction (NAD-NADH^+) adéquat. Ainsi, si la glycolyse est accélérée, le système d'oxydo-réduction cellulaire est lui-même accéléré et la production d'acide lactique fortement augmentée. La littérature traitant ce sujet expose la grande facilité de diffusion de lactate. De plus, ils montrent que les lactates se trouvent au niveau tissulaire sous la forme d'acide lactique, puisque les microélectrodes ont enregistré une acidose tissulaire dans le foyer ischémié immédiatement après l'embolisation artériolaire. Cette acidose exprime une concentration importante de ions (H^+) non tamponnés, qui proviennent de la dissociation de l'acide lactique ($\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{OH} - \text{COO}^- + \text{H}^+$). Cependant, l'acidose enregistrée immédiatement après l'ischémie rétinienne peut être due à la composante de deux phénomènes. Le premier est la production accrue d'acide lactique au niveau du foyer ischémié et le deuxième est l'accumulation du CO_2 ($\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) produit par l'obstruction artériolaire. Néanmoins, dans les phases tardives après l'embolisation, l'activi-

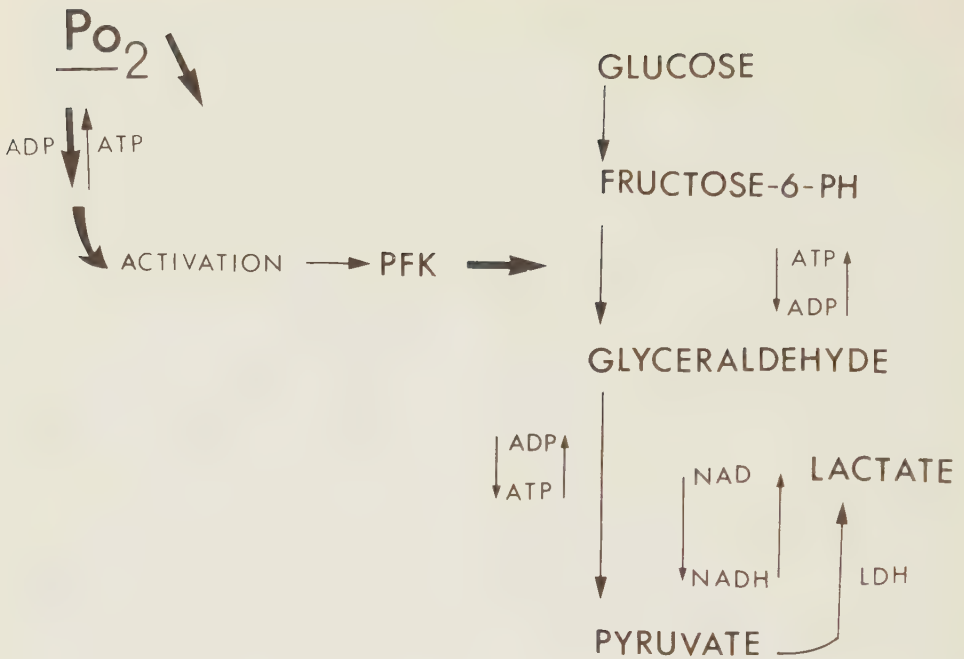


Fig. 27 Présentation schématique des étapes essentielles de la glycolyse anaérobie.

$PO_2 \downarrow$ = chute de la pression d'oxygène.

PFK = enzyme phosphofructokinase

LDH = enzyme lacticoxydohydrogénase

$\downarrow \text{ATP} / \uparrow \text{ADP}$ = Réaction biochimique en faveur de l'ADP

té respiratoire du métabolisme cellulaire est inhibée faisant place à la phase glycolytique. Ainsi, la production de CO_2 est arrêtée et la concentration d'ions (H^+) mesurée par les microélectrodes est due avant tout à l'accumulation d'acide lactique au niveau cellulaire.

Les résultats obtenus dans nos expériences tendent à montrer que l'acidose tissulaire consécutive à l'embolisation artériolaire est due à une énorme augmentation de la production cellulaire d'acide lactique. Dans ce cas, le pouvoir tampon de la rétine au niveau du foyer ischémique est totalement utilisé, et la valeur du pH de 6,03 enregistrée au cours de nos expériences indique que malgré le grand pouvoir tampon de la rétine interne (40 Slyka) il y a une accumulation d'environ 30 nM/ μm^3 de H^+ libre.

Des études biochimiques ont montré que l'accélération de la glycolyse enclenchée par une baisse de la PO_2 au niveau cellulaire était surtout due à l'activation enzymatique de la phosphofructokinase (PFK) qui est, comme nous l'avons dit, l'enzyme clé de la glycolyse. Cependant, à partir d'un certain degré d'acidose tissulaire, l'activité de la PFK est à son tour limitée et, par conséquent, le métabolisme glycolytique ne peut pas compenser la perte d'énergie occasionnée par l'arrêt de la respiration. Dans ces conditions, le métabolisme est entravé et la fonction cellulaire cesse peu à peu, amenant finalement la destruction de la cellule. Les coupes histologiques présentées dans ce travail montrent le résultat de ces désordres métaboliques. Les fragments de rétine recueillis pour l'étude histologique présentent des altérations cellulaires qui ne sont pas des artéfacts. En effet,

la Fig. 21 représente un territoire rétinien situé à la limite d'un foyer ischémique. On peut facilement observer l'arrêt des lésions au niveau de la rétine perfusée. Ces lésions intéressent toutes les couches cellulaires de la rétine interne et se prolongent jusqu'à la couche plexiforme externe. L'étude histochimique des foyers rétiniens perfusés et ischémiques nous a fourni des documents montrant l'intégrité ou l'altération du métabolisme cellulaire oxydatif. En effet, les Fig. 24 et 26 ne montrent aucune coloration bleue dans les couches internes de la rétine, indiquant que toute activité enzymatique a cessé. Nous avons aussi constaté une importante diminution de l'intensité de la coloration bleue vingt minutes après l'embolisation artériolaire, ce qui signifie que les altérations cellulaires surviennent très rapidement après l'embolisation.

Les coupes histologiques et histochimiques n'ont pas montré d'altérations cellulaires, ni du système d'oxydo-réduction au niveau des photorécepteurs. L'oxygène provenant des capillaires choroïdiens dont la perfusion est toujours restée physiologique au cours de nos expériences, diffuse jusqu'aux photorécepteurs. Même si la PaO_2 se maintient à un niveau physiologique dans les capillaires choroïdiens, la quantité d'oxygène diffusant à travers ces capillaires ne parvient pas à diffuser en quantité suffisante dans les couches rétiniennes internes.

Ainsi, dans un système hémodynamique de type terminal comme celui de la rétine, il semble que l'oxygène provenant de

chaque capillaire est nécessaire au métabolisme cellulaire oxydatif de la rétine. La perfusion de chacun de ces capillaires est indispensable au maintien du métabolisme physiologique d'une cellule ou d'un groupe de cellules et si le flux érythrocytaire d'un capillaire rétinien est interrompu, il n'existe aucun mécanisme compensatoire provenant des capillaires adjacents perfusés ou de la choroïde.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOLLERY, C.T., HENKIND, P., PATERSON, J.W., RAMALHO, P.S.
et HILL, D.W. - Retinal microemboli : Experimental pro-
duction of "Cotton-Wool" spots.
Lancet 1, 1303-1304, 1965.

2. DOLLERY, C.T., HENKIND, P., PATERSON, J.W., RAMALHO, P.S.
et HILL, D.W. - Retinal microemboli: cine fluorescence
angiography of the retina.
Trans. ophthal. Soc. UK, 85, 271-273, 1965.

3. DOLLERY, C.T., HENKIND, P., PATERSON, J.W., RAMALHO, P.S.
et HILL, D.W. - Focal Retinal Ischaemia, I. Ophthalmoscopic
and circulatory changes in focal retinal ischaemia.
Brit. J. Ophthal. 50, 285-324, 1966.

4. FRANCIS, M. - Succinic dehydrogenase in the visual cells.
J. Physiol., 119, 38-40, 1952.

5. GAY, A.J., GOLDOR, H. et SMITH, M. - Chorioretinal vas-
cular occlusions with latex spheres.
Invest. Ophthal. 3, 647-656, 1964.

6. GOLDOR, H. et GAY, A.J. - Chorioretinal vascular occlu-
sions with latex microspheres : A long term study.
Part II.
Invest. Ophthal. 6, 51-58, 1967.

7. HENKIND, P. - Ballotini occlusion of retinal arteries,
collateral vessels.
Brit. J. Ophthal. 50, 482-495, 1966.

8. HENKIND, P. et DOLLERY, C.T. - Pathophysiology of the retinal vascular bed following acute embolisation. Invest. Ophthal. 5, 204-207, 1966.
9. KUWABARA, T., COGAN, D.G., FUTTERMAN, S. et KINOSHITA, J.H.- Dehydrogenases in the retina and Müller's fibers. J. of Histochem. and Cytochem. 7, 67-68, 1958.
10. KUWABARA, T. et COGAN, D.G. - Tetrazolium studies on the Retina. I. Introduction and Technique. J. of Histochem. and Cytochem. 7, 329-333, 1959.
11. KUWABARA, T. et COGAN, D.G. - Tetrazolium studies on the Retina. II. Substrate dependent patterns. J. of Histochem and Cytochem. 7, 334-341, 1959.
12. LEUENBERGER, P., CAMERON, D., STAUFFACHER, W., RENOLD, A.E. et BABEL, J. - Ocular lesions in rats rendered chronically diabetic with streptozotocin. Ophthal. Res. 2, 189-204, 1971.
13. RING, G.H. et DAVID, N.J. - Experimental arc embolism. Arch. Ophthal. (Chicago) 81, 830-838, 1969.
14. SELIGMAN, A.M. et RUTENBERG, A.M. - The histochemical demonstration of succinic dehydrogenase, 1,2,3. Science, 113, 317-320, 1951.
15. SHAKIB, M. et ASHTON, N. - Focal retinal ischaemia. II. Ultrastructural changes in focal retinal ischaemia. Brit. J. Ophthal. 50, 325-384, 1966.
16. TSACOPOULOS, M. et BAKER, R. - Characteristics of fluorescein from retinal arterioles following microembolization. Exp. Eye Res. 20, 23-32, 1975.

17. TSACOPOULOS, M., BAKER, R., LEVY, S. et MUNOZ, J.L. -
A versatile system for studying mammalian intraretinal
metabolism and function in situ.
Exp. Eye Res., 21, 47-57, 1975.
18. TSACOPOULOS, M., BAKER, R., JOHNSON, M., STRAUSS, J.
et DAVID, N.J. - The effect of arterial PCO_2 on inner-
retinal oxygen availability in monkeys.
Invest. Ophthalm., 12, 449-455, 1973.
19. TSACOPOULOS, M., BEAUCHEMIN, M.L., BAKER, R. et BABEL, J. -
Studies of experimental retinal focal ischaemia in mi-
niature pigs.
Proc. 3rd William Mackenzie Mem. Symposium, Glasgow, 1974.
London, Henry Kimpton Publishers, 1977, pp. 93-103.
20. TSACOPOULOS, M. et DAVID, N.J. - The effect of arterial
 PCO_2 on relative retinal blood flow in monkeys.
Invest. Ophthalm., 12, 335-347, 1973.
21. TSACOPOULOS, M. - The regulation of retinal blood flow.
Scientific Foundations of Ophthalmology.
E.S. Perkuis and D.W. Hill Editors. William Heinemann,
London, 1976.

